



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER
VISTO BUENO DEL TUTOR
MÁSTER OFICIAL EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS

El profesor/a tutor

Nombre y apellidos:	Profa. Dra. Elena Figuero Ruiz
---------------------	--------------------------------

del alumno/a

Nombre y apellidos	Fernando Hernández Ruiz de Azcárate
--------------------	-------------------------------------

encuadrado en la línea de investigación

Periodoncia

DA EL VISTO BUENO

para que el Trabajo de Fin de Máster titulado

Impacto del tratamiento periodontal básico en la enfermedad cardiovascular. Estudio piloto a 6 meses
--

sea admitido para su defensa ante Tribunal.

En Madrid, a 6 de septiembre de 2018.

Fdo: el profesor/a



El presente Visto Bueno se debe acompañar del Trabajo de Investigación en formato electrónico y tres copias en papel

MÁSTER EN: CIENCIAS ODONTOLÓGICAS

COMPROMISO DEONTOLÓGICO PARA LA ELABORACIÓN, REDACCIÓN Y POSIBLE PUBLICACIÓN DEL TRABAJO DE FIN DE MÁSTER (TFM)

CENTRO: FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ESTUDIANTE DE MÁSTER: FERNANDO HERNÁNDEZ RUIZ DE AZCÁRATE

TUTOR/ES DEL TFM: PROFA. DRA. ELENA FIGUERO RUIZ

TÍTULO DEL TFM: “IMPACTO DEL TRATAMIENTO PERIODONTAL BÁSICO EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR. ESTUDIO PILOTO A 6 MESES”

FECHA DE PRIMERA MATRÍCULA: 26 de septiembre de 2017

1. Objeto

El presente documento constituye un compromiso entre el estudiante matriculado en el Máster en Ciencias Odontológicas y su Tutor/es y en el que se fijan las funciones de supervisión del citado trabajo de fin de máster (TFM), los derechos y obligaciones del estudiante y de su/s profesor/es tutor/es del TFM y en donde se especifican el procedimiento de resolución de potenciales conflictos, así como los aspectos relativos a los derechos de propiedad intelectual o industrial que se puedan generar durante el desarrollo de su TFM.

2. Colaboración mutua

El/los tutor/es del TFM y el autor del mismo, en el ámbito de las funciones que a cada uno corresponden, se comprometen a establecer unas condiciones de colaboración que permitan la realización de este trabajo y, finalmente, su defensa de acuerdo con los procedimientos y los plazos que estén establecidos al respecto en la normativa vigente.

3. Normativa

Los firmantes del presente compromiso declaran conocer la normativa vigente reguladora para la realización y defensa de los TFM y aceptan las disposiciones contenidas en la misma.

4. Obligaciones del estudiante de Máster

- Elaborar, consensado con el/los Tutor/es del TFM un cronograma detallado de trabajo que abarque el tiempo total de realización del mismo hasta su lectura.

- Informar regularmente al Tutor/es del TFM de la evolución de su trabajo, los problemas que se le planteen durante su desarrollo y los resultados obtenidos.
- Seguir las indicaciones que, sobre la realización y seguimiento de las actividades formativas y la labor de investigación, le hagan su tutor/es del TFM.
- Velar por el correcto uso de las instalaciones y materiales que se le faciliten por parte de la Universidad Complutense con el objeto de llevar a cabo su actividad de trabajo, estudio e investigación.

5. Obligaciones del tutor/es del TFM

- Supervisar las actividades formativas que desarrolle el estudiante; así como desempeñar todas las funciones que le sean propias, desde el momento de la aceptación de la tutorización hasta su defensa pública.
- Facilitar al estudiante la orientación y el asesoramiento que necesite.

6. Buenas prácticas

El estudiante y el tutor/es del TFM se comprometen a seguir, en todo momento, prácticas de trabajo seguras, conforme a la legislación actual, incluida la adopción de medidas necesarias en materia de salud, seguridad y prevención de riesgos laborales.

También se comprometen a evitar la copia total o parcial no autorizada de una obra ajena presentándola como propia tanto en el TFM como en las obras o los documentos literarios, científicos o artísticos que se generen como resultado del mismo. Para tal, el estudiante firmará la Declaración de No Plagio del ANEXO I, que será incluido como primera página de su TFM.

7. Procedimiento de resolución de conflictos académicos

En el caso de producirse algún conflicto derivado del incumplimiento de alguno de los extremos a los que se extiende el presente compromiso a lo largo del desarrollo de su TFM, incluyéndose la posibilidad de modificación del nombramiento del tutor/es, la coordinación del máster buscará una solución consensuada que pueda ser aceptada por las partes en conflicto. En ningún caso el estudiante podrá cambiar de Tutor directamente sin informar a su antiguo Tutor y sin solicitarlo oficialmente a la Coordinación del Máster.

En el caso de que el conflicto persista se gestionará según lo previsto en el SGIC de la memoria verificada.

8. Confidencialidad

El estudiante que desarrolla un TFM dentro de un Grupo de Investigación de la Universidad Complutense, o en una investigación propia del Tutor, que tenga ya una trayectoria demostrada, o utilizando datos de una empresa/organismo o entidad ajenos a la Universidad Complutense de Madrid, se compromete a mantener en secreto todos los datos e informaciones de carácter confidencial que el Tutor/es del TFM o de cualquier otro miembro del equipo investigador en que esté integrado le proporcionen

así como a emplear la información obtenida, exclusivamente, en la realización de su TFM.

Asimismo, el estudiante no revelará ni transferirá a terceros, ni siquiera en los casos de cambio en la tutela del TFM, información del trabajo, ni materiales producto de la investigación, propia o del grupo, en que haya participado sin haber obtenido, de forma expresa y por escrito, la autorización correspondiente del anterior Tutor del TFM.

9. Propiedad intelectual e industrial

Cuando la aportación pueda ser considerada original o sustancial el estudiante que ha elaborado el TFM será reconocido como cotitular de los derechos de propiedad intelectual o industrial que le pudieran corresponder de acuerdo con la legislación vigente.

10. Periodo de Vigencia

Este compromiso entrará en vigor en el momento de su firma y finalizará por alguno de los siguientes supuestos:

- Cuando el estudiante haya defendido su TFM.
- Cuando el estudiante sea dado de baja en el Máster en el que fue admitido.
- Cuando el estudiante haya presentado renuncia escrita a continuar su TFM.
- En caso de incumplimiento de alguna de las cláusulas previstas en el presente documento o en la normativa reguladora de los Estudios de Posgrado de la Universidad Complutense.

La superación académica por parte del estudiante no supone la pérdida de los derechos y obligaciones intelectuales que marque la Ley de Propiedad Intelectual para ambas partes, por lo que mantendrá los derechos de propiedad intelectual sobre su trabajo, pero seguirá obligado por el compromiso de confidencialidad respecto a los proyectos e información inédita del tutor.

Firmado en Madrid, a 6 de septiembre de 2018

El estudiante de Máster	El Tutor/es
Fdo.: Fernando Hernández Ruiz de Azcárate	Fdo.: Profa. Dra. Elena Figuero Ruiz

SR. COORDINADOR DEL MÁSTER EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS

ANEXO I: DECLARACIÓN DE NO PLAGIO

D./Dña. Fernando Hernández Ruiz de Azcárate con NIF 39468317-H, estudiante de Máster en la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid en el curso 2017-2018, como autor/a del trabajo de fin de máster titulado “IMPACTO DEL TRATAMIENTO PERIODONTAL BÁSICO EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR. ESTUDIO PILOTO A 6 MESES”

y presentado para la obtención del título correspondiente, cuyo/s tutor/ es/son:

Profa. Dra. Elena Figuera Ruiz

DECLARO QUE:

El trabajo de fin de máster que presento está elaborado por mí y es original. No copio, ni utilizo ideas, formulaciones, citas integrales e ilustraciones de cualquier obra, artículo, memoria, o documento (en versión impresa o electrónica), sin mencionar de forma clara y estricta su origen, tanto en el cuerpo del texto como en la bibliografía. Así mismo declaro que los datos son veraces y que no he hecho uso de información no autorizada de cualquier fuente escrita de otra persona o de cualquier otra fuente.

De igual manera, soy plenamente consciente de que el hecho de no respetar estos extremos es objeto de sanciones universitarias y/o de otro orden.

En Madrid, a 6 de septiembre de 2018

Fdo.: Fernando Hernández Ruiz de Azcárate

Esta DECLARACIÓN debe ser insertada en primera página de todos los trabajos fin de máster conducentes a la obtención del Título.

Universidad Complutense de Madrid

Facultad de Odontología

Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas



Impacto del tratamiento periodontal básico en la enfermedad cardiovascular. Estudio piloto a 6 meses.

Fernando Hernández Ruiz de Azcárate

Tutora: Elena Figuero Ruiz

Madrid, septiembre 2018

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
MATERIAL Y MÉTODO	16
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES.....	31
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

INTRODUCCIÓN

Enfermedades periodontales

Concepto

Las enfermedades periodontales son un conjunto de enfermedades de carácter inflamatorio crónico multifactorial asociado a biofilms bacterianos y caracterizado por una destrucción progresiva del aparato de inserción del diente (Taubman y cols. 2007, Papanou y cols. 2018)

De acuerdo con el último Workshop mundial celebrado en Chicago en 2017, las enfermedades periodontales se clasifican en: salud periodontal, enfermedades y condiciones gingivales; periodontitis; y otras condiciones que afectan al periodonto (Caton y cols. 2018). Las enfermedades gingivales son lesiones inflamatorias de carácter reversible limitadas a la encía (Chapple y cols. 2018), mientras que la periodontitis es una enfermedad irreversible asociada a una progresiva pérdida de inserción (Papanou y cols. 2018)

La periodontitis se clasifica actualmente en estadios, grados y extensión y distribución (Papanou y cols. 2018):

- Estadio I: periodontitis inicial, estadio 2 II: periodontitis moderada, estadio III: periodontitis severa con potencial para la pérdida de dientes, estadio IV: periodontitis severa con potencial para la pérdida de la dentición
- Grado A: ritmo lento de progresión, grado B: ritmo moderado de progresión, grado C, ritmo rápido de progresión
- Extensión y distribución: localizada, generalizada, distribución incisivo-molar.

Prevalencia

A nivel nacional de acuerdo a la última encuesta de salud oral realizada en 2015 en España, entre un 24% y un 37% de los españoles mayores de 35 años tiene periodontitis y entre un 6% y un 10% de la población adulta tiene bolsas

periodontales profundas (Bravo y cols. 2015). Según un estudio de Carasol y colaboradores en 2016 el 38,4% de trabajadores españoles adultos presentan periodontitis, incrementándose ese porcentaje en la población mayor de 45 años (Carasol y cols. 2016). En el estudio de Almerich-Silla de 2017 en el que estudian los factores socioeconómicos y su relación con las enfermedades periodontales en una población de entre 35 y 44 años, determinan que los factores asociados a una mayor prevalencia de bolsas periodontales son: educación primaria, clase social baja, sexo masculino, consumo de alcohol, cepillado no diario y visitas regulares al dentista (Almerich-Silla y cols. 2017).

Mientras que a nivel mundial en 2010 la periodontitis crónica fue la sexta condición más prevalente afectando al 10,8% de la población mundial, aumentando gradualmente con la edad entre la tercera y la cuarta década de la vida y sin diferencias significativas entre hombres y mujeres. (Kassebaum y cols. 2014).

Etiología

Está ampliamente aceptado que el inicio y progreso de la periodontitis depende de la presencia de bacterias capaces de producir la enfermedad. Estas bacterias se organizan en biofilms subgingivales que provocan una respuesta en el sistema inmune del huésped desencadenando una reacción inflamatoria (Marsh y cols. 2011, Sanz y cols. 2017) La tasa de progresión, la edad de inicio y la gravedad de la periodontitis en un individuo a menudo están determinados por factores de riesgo genéticos o adquiridos que afectan al individuo, entre los que se encuentran: género, tabaco y alcohol (estilo de vida), diabetes, obesidad y síndrome metabólico, osteoporosis, estrés y factores genéticos (Genco y Borgnakke 2013, AlJehani y cols. 2014).

A pesar de que se ha detectado una gran cantidad de bacterias en estos biofilms, solo un pequeño número de éstas ha logrado considerarse como un factor etiológico (AAP, 1999). Entre las características que implican patogenicidad en una bacteria están los factores de virulencia, que son constituyentes o metabolitos bacterianos capaces de provocar la disrupción de la homeostasis del

huésped (AAP, 1999), como por ejemplo, la presencia de una cápsula de polisacáridos en el caso de *Porphyromonas gingivalis*, que proporciona resistencia frente a las defensas del huésped (Hamada y cols. 1994), o la capacidad de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* de producir leucotoxina que puede iniciar la destrucción tisular (Zambón y cols. 1996).

Han surgido nuevas hipótesis para explicar como actúan los patógenos en la periodontitis. En 2012 Hajishengallis plantea que dentro de los ecosistemas bacterianos existen patógenos clave que provocan la disbiosis de toda la microbiota y están asociados a enfermedad (Hajishengallis y cols. 2012). Los microorganismos asociados tanto con la salud periodontal y la dentición libre de caries, como con caries y enfermedades periodontales están organizados como biofilms microbianos de múltiples especies. El mantenimiento de ese estado simbiótico de salud con el huésped o la progresión de estas enfermedades dependerá de factores/procesos derivados de las bacterias y del huésped. En la caries, la exposición de los biofilms dentales a los azúcares de la dieta y su fermentación a ácidos orgánicos da como resultado una proporción creciente de especies acidógenas y acidúricas. En la gingivitis, la acumulación de placa en el margen gingival conduce a la inflamación y al aumento de proporciones de especies proteolíticas y, a menudo, anaerobias obligadamente. La información actual sugiere que las etiologías de la caries y las enfermedades periodontales son mutuamente independientes, aunque los elementos de la inmunidad innata que parecen contribuir a la resistencia a ambos coinciden en algunos casos (Sanz y cols. 2017).

Tratamiento

El objetivo del tratamiento periodontal no quirúrgico es mantener la dentición natural frenando el proceso inflamatorio crónico que resulta en la pérdida de tejido de inserción periodontal y hueso, y la formación de bolsas periodontales (Sanz y cols. 2012). Para ello es imprescindible controlar la infección microbiana eliminando el biofilm bacteriano, el cálculo y las toxinas de las superficies de las raíces implicadas periodontalmente. Aunque la completa eliminación de los depósitos bacterianos no es un objetivo factible, el raspado y alisado radicular (RAR) es una terapia eficaz para el tratamiento de las enfermedades

periodontales, como se demuestra en la reducción de los niveles de inflamación y sondaje de las bolsas y en el aumento del nivel de inserción clínica de forma predecible (Cobb y cols. 2002, Aimetti y cols. 2008, Lang y cols. 2008). De hecho, el RAR es el tratamiento gold standard para la mayoría de los pacientes con periodontitis y el desarrollo de nuevas tecnologías para llevar a cabo el tratamiento no quirúrgico proporciona beneficios en cuanto a resultados y efectividad (Sanz y cols. 2008 y 2012).

La modalidad tradicional para aplicar este tipo de terapia consistía en realizar el RAR por cuadrantes o sextantes, dependiendo de la extensión y severidad de la enfermedad, en varias citas. Quirynen y su equipo propusieron en el año 1995 los beneficios de realizar el RAR de toda la boca en un período de 24 horas, y acompañarlo de un protocolo de desinfección que implicaba el uso de clorhexidina (Quirynen y cols. 1995).

Enfermedades cardiovasculares

Concepto

Según la Organización Mundial de la Salud las enfermedades cardiovasculares son un grupo de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos que comprenden: hipertensión arterial (HTA), infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardiaca, cardiopatía reumática, cardiopatía congénita y miocardiopatías.

La aterosclerosis es una enfermedad sistémica que cursa con acumulación de lípidos, células inflamatorias y tejido fibroso dentro de las paredes de las arterias. Es la causa subyacente de la mayoría de los eventos clínicos cardiovasculares (AHA, 2013)

Epidemiología

La enfermedad coronaria es hoy día la primera causa de muerte entre las enfermedades cardiovasculares, que a su vez son la primera causa de muerte en el mundo occidental (Weber y Noels. 2011).

La enfermedad vascular periférica es la principal causa de enfermedad obstructiva arterial de las extremidades, cuyos casos más avanzados requieren la amputación de la extremidad afectada. Por otro lado, los accidentes cerebrovasculares son la segunda manifestación clínica más frecuente de la aterosclerosis tras la enfermedad coronaria (Norgren y cols. 2007).

Etiología

Ya que la concentración de colesterol es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, se pensaba que el proceso de aterogénesis consistía únicamente en la acumulación de lípidos, sin embargo, es un proceso mucho más complejo (Russell y cols. 1999) La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria producida por la respuesta a una lesión, varios estímulos como las lipoproteínas de baja intensidad, la homocisteína, componentes tóxicos del tabaco y otros pueden provocar una lesión endotelial, desencadenando una cascada de eventos mediados inmunológicamente (Elkind y cols. 2006, Weber y Noels. 2011).

Primeramente, se produce la adhesión de monocitos y linfocitos a la superficie endotelial y la migración de estas células bajo la superficie del endotelio. Después los macrófagos absorben los lípidos para formar células espumosas, que forman parte de la placa de ateroma. La continua inflamación resulta en un incremento en el número de macrófagos y linfocitos, la activación de estas células provoca la liberación de enzimas hidrolíticas, citoquinas, quimioquinas y factores de crecimiento que agravan la lesión. La acumulación de células mononucleares, la migración y proliferación de células musculares lisas y la formación de tejido fibroso conducen a una reestructuración de la lesión, de modo que queda cubierta por una capa fibrosa que recubre un núcleo de lípidos y tejido necrótico (Elkind y cols. 2006, Weber y Noels 2011).

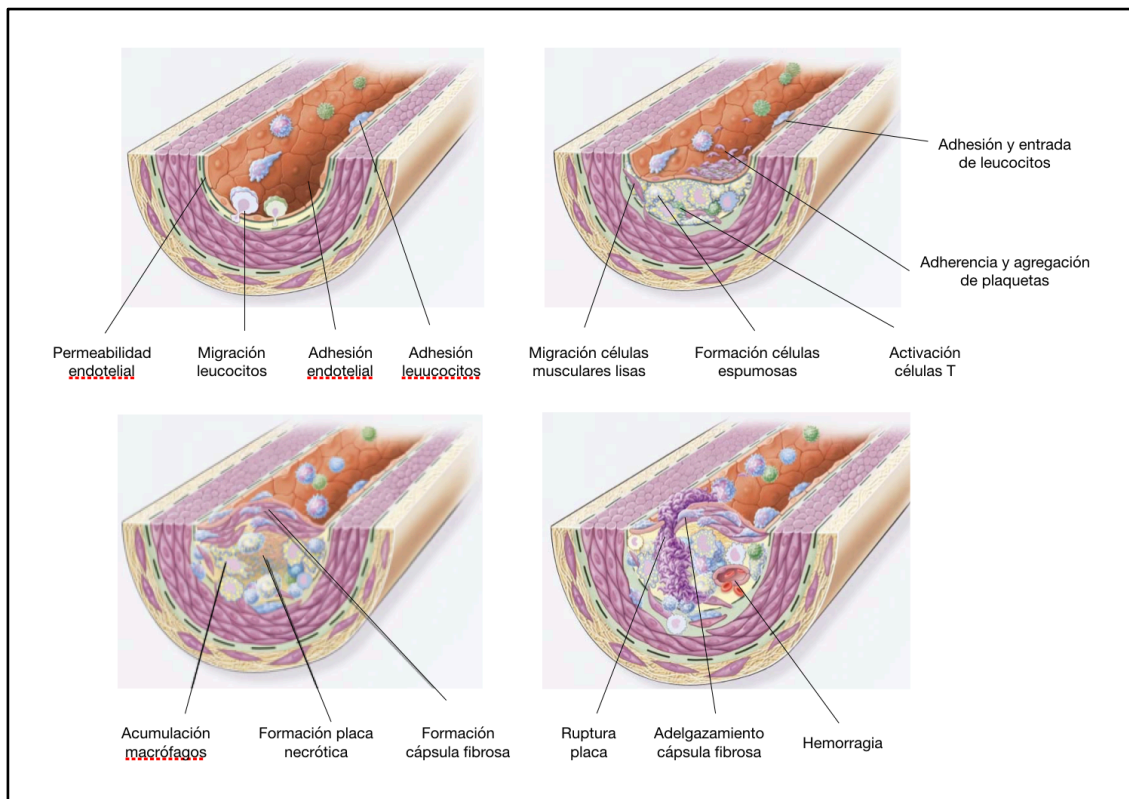


Figura 1: esquema formación placa de ateroma

A medida que el proceso continúa, la luz del vaso se va estrechando, los mediadores de la inflamación pueden ir debilitando el tapón fibroso y producir su ruptura dando lugar a una trombosis o un accidente cerebrovascular (Elkind y cols. 2006, Mallika y cols. 2007).

Relación entre enfermedades periodontales y cardiovasculares

El término “Medicina Periodontal” nació de la mano de Steven Offenbacher en 1996. Esta disciplina tiene como objetivo estudiar y establecer una posible relación entre las enfermedades periodontales y las enfermedades o afecciones sistémicas, así como evaluar la plausibilidad biológica e implicaciones preventivas y terapéuticas de las mismas (Offenbacher. 1996). Por lo que surge un nuevo campo de investigación periodontal, que explora la evidencia epidemiológica de esta asociación, así como los posibles mecanismos biológicos contribuyentes a esta relación.

Plausibilidad biológica

Hasta hace algunos años la evidencia en la relación entre enfermedades periodontales y aterosclerosis era moderada y se desconocía hasta que punto la periodontitis podía influir en el desarrollo de aterosclerosis (Scannapieco et al. 2003). Sin embargo, los datos procedentes de diversas áreas de investigación han implicado la inflamación crónica leve como un factor importante en la enfermedad aterosclerótica. (Russell y cols. 1999). Parece que algunas interacciones celulares implicadas en la aterogénesis son similares a aquellas que aparecen en las enfermedades inflamatorias crónicas, pudiendo describirse las lesiones ateroscleróticas como enfermedad inflamatoria (Russell y cols 1993, 1999).

Estudios recientes han demostrado la asociación positiva entre periodontitis y aterosclerosis, sugiriendo que la periodontitis podría ser un indicador de riesgo de enfermedad aterosclerótica (Holtfreter y cols. 2013, Pinho y cols. 2012, Figuero y cols. 2014, Zeng y cols. 2016, Delange y cols), aunque se necesitan estudios más a largo plazo (Zeng y cols. 2016)

La infección crónica asociada a la periodontitis incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular e infarto, ya que los microorganismos de la cavidad oral, entre los que están los patógenos periodontales, pueden entrar al torrente sanguíneo durante las bacteriemias transitorias donde participan en el desarrollo y progreso de la aterosclerosis (Haraszthy y cols. 2000). Además, los monocitos derivados de citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y las interlequinas 1, 6 y 8 (IL-1, IL-6 e IL8) pueden liberarse en respuesta a una serie de estímulos secundarios a la infección periodontal. Uno de estos estímulos es el lipopolisacárido (LPS), presente en el biofilm subgingival asociada a las enfermedades periodontales que pueden activar una cascada de citoquinas inflamatorias que, a su vez, pueden desempeñar un papel en la enfermedad cardíaca aterosclerótica (Beck y cols. 2001, Genco y cols. 2002)

Existen dos posibles vías a través de las que las bacterias periodontales pueden inducir o acelerar la aterosclerosis:

- Directa: la infección oral crónica por periodontitis permite la entrada de bacterias (o sus productos) al torrente sanguíneo después de la perturbación física de la encía (por ejemplo, al lavarse los dientes). Las bacteriemias transitorias recurrentes suponen una agresión crónica para las estructuras vasculares que contribuyen al desarrollo de lesiones ateroscleróticas (Reyes y cols. 2013, Schenkein y Loos. 2013).
- Indirecta: la infección oral crónica a su vez eleva la producción de mediadores de la inflamación (como citoquinas o proteínas de fase aguda) en el sistema circulatorio alcanzando lugares lejanos a la infección inicial, lo que contribuye también al desarrollo de lesiones ateroscleróticas (Slocum y cols. 2016).

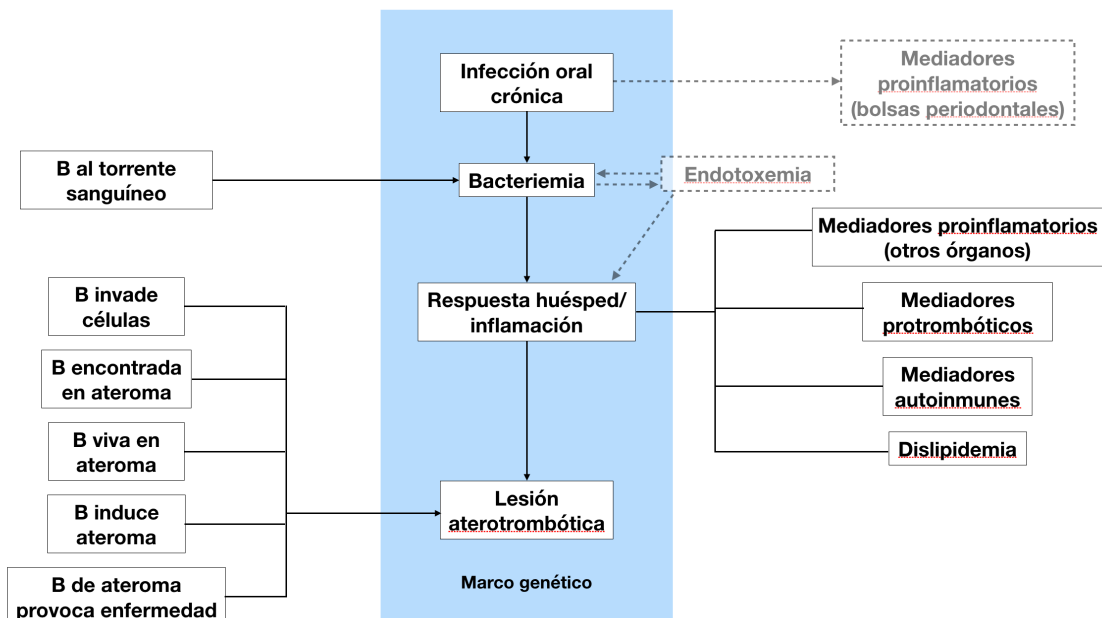


Figura 2: mecanismos de plausibilidad biológica. B (bacteria) (Adaptado de Tonetti y cols. 2013)

Varios estudios han demostrado la presencia de bacterias orales en las placas de ateroma (Haraszthy y cols. 2000, Padilla y cols. 2006, Figuero y cols. 2011). Padilla y cols en 2006 y Figuero y cols en 2011 mediante técnicas de cultivo y PCR consiguieron aislar patógenos periodontales en placas de ateroma en pacientes sometidos a endarterectomía.

Evidencia epidemiológica

La mayoría de los estudios epidemiológicos sobre la asociación entre enfermedades periodontales y enfermedades cardiovasculares se han llevado a cabo en estudios de casos y controles, cohortes y transversales en los que la mayoría, aunque no todos, han demostrado asociaciones significativas entre las dos enfermedades. De hecho, varios metaanálisis (Mustafa y cols. 2007, Humphrey y cols. 2008) demostraron que estas asociaciones son estadísticamente significativas y consistentes, aunque de baja magnitud. Mustafa y cols analizan pacientes periodontales sometidos a exposición bacteriana elevada asociada a enfermedades cardiovasculares, comparados con sujetos sin enfermedad periodontal y obtienen una odds ratio (OR) de 1,75 (intervalo de confianza (IC) 95%: 1,32-2,34; $p < 0,001$). Mientras que Humphrey y cols estudian si la periodontitis es un nuevo factor de riesgo independiente para la enfermedad coronaria y obtienen un riesgo relativo (RR) que varió de 1,24 (95% IC: 1,01-1,51) a 1,34 (95% IC: 1,10-1,63). Una razón importante que explica la baja magnitud de esas asociaciones es la falta de una definición uniforme de periodontitis, porque las diferentes definiciones que se utilizan en los estudios conducen a un amplio rango de exposición y, por lo tanto, diluyen los resultados. Sin embargo, debido a la alta prevalencia de periodontitis y enfermedades cardiovasculares, esta asociación, aunque pequeña, puede ser de gran importancia en cuanto a sus implicaciones para la salud pública (Bouchard y cols. 2010). Otro metaanálisis de estudios de cohortes (Leng y cols., 2015) señala que los pacientes con periodontitis tienen un riesgo significativamente alto de desarrollar enfermedad coronaria cardíaca con un RR de 1,19 (IC 95%: 1,13-1,26)

Estudios preclínicos

Los resultados derivados de los estudios preclínicos confirman que la presencia de ciertas bacterias periodontales podría favorecer la formación de placas de ateroma, incrementado el riesgo de desarrollo y progresión de la enfermedad.

Kim y colaboradores confirman con un estudio en laboratorio que *P. gingivalis* acelera el proceso de aterosclerosis a través de la oxidación de la lipoproteína de alta densidad (HDL), alterando la función de protección del HDL y produciendo una respuesta proinflamatoria gracias a su interacción con los monocitos/macrófagos (Kim y cols. 2018).

Los estudios en animales proporcionan una fuerte evidencia de la implicación de *P. gingivalis* en la formación de placas ateroscleróticas. Está documentado en modelos animales que la infección con *P. gingivalis* acelera la formación de placas ateroscleróticas debido a que acelera la modulación de la respuesta inmune (Velsko y cols. 2014). En 2014 Chukkapali y su equipo infectan a ratones con cuatro patógenos periodontales (*P. gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* y *Fusobacterium nucleatum*), aumentando significativamente algunos factores de riesgo en suero como lipoproteína de baja densidad (LDL) u óxido nítrico y acelerando la formación de placas ateroscleróticas. Además, se modificaron los niveles de ciertas moléculas inflamatorias y de genes relacionados con la aterosclerosis (Chukkapali y cols. 2014).

A. actinomycetemcomitans también puede acelerar la progresión de la placa aterogénica junto con otros factores de riesgo, como la señalización inmunidad innata y la expresión de moléculas de adhesión, citoquinas inflamatorias y quimioquinas (Zhang y cols. 2010)

Estudios de intervención

Los estudios de intervención pueden proporcionar información importante en cuanto al papel que juega la periodontitis como factor de riesgo para la enfermedad aterosclerótica. Lo ideal sería realizar ensayos clínicos aleatorizados controlados, pero surgen problemas dado el largo curso de evolución de la enfermedad aterosclerótica, su baja incidencia de eventos clínicos, la necesidad de incluir grandes muestras y las consideraciones éticas

relacionadas con no tratar a pacientes periodontales durante largos periodos de tiempo.

Por tanto, los estudios de intervención realizados hasta la fecha se han limitado en gran medida al estudio de los efectos de la terapia periodontal en los marcadores de riesgo subrogados de enfermedad aterosclerótica o en las vías relacionadas con la patología de la enfermedad.

En algunos estudios se utilizó el estado inflamatorio, medido a través de los niveles de proteína C reactiva (CRP) y TNF- α , como variable subrogada. Se observó la reducción de los niveles de estas proteínas después del tratamiento periodontal (Koppolu y cols. 2014). Mientras que en 2006 D'Aiuto y su grupo, utilizaron los recuentos de glóbulos blancos, niveles de CRP, IL-6, colesterol, LDL y presión arterial sistólica (D'Aiuto y cols. 2006). En 2009 Behle y su equipo utilizaron 19 marcadores individuales para observar la respuesta tras el tratamiento periodontal (Behle y cols. 2009).

Para observar la respuesta vascular se puede utilizar la disfunción endotelial medida a través de la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial (Holfreter y cols. 2013). La disfunción endotelial se define como la reducción en la capacidad de vasodilatación de los vasos sanguíneos periféricos y se obtiene midiendo la diferencia de diámetro de una arteria periférica antes y después de inducir hiperemia por oclusión del flujo sanguíneo, tratándose de una medida fiable de la mejora de la función vascular (Celermajer y cols. 1992). En 2007 Tonetti y cols llevaron a cabo un ensayo clínico en el que trataron periodontalmente a los pacientes con terapia no quirúrgica y antibióticos locales. Demostraron mejoría en la vasodilatación endotelial, junto con un deterioro transitorio de éste y un aumento en varios mediadores de la inflamación (Tonetti y cols. 2007). También se puede emplear el espesor de la íntima-media carotídea como marcador de la enfermedad. Las mediciones de este parámetro presentan una fuerte correlación con el estado de las arterias coronarias y cerebrales, y ha demostrado ser un buen predictor de eventos isquémicos cardiovasculares y cerebrales (Mercanoglu y cols. 2004, Yu y cols. 2014, Toregeani y cols. 2016, Kudo y cols. 2018).

Según el primer Workshop conjunto de la Federación Europea de Periodoncia (EFP) y la Academia Americana de Periodoncia (AAP) sobre periodontitis y enfermedad aterosclerótica existe evidencia epidemiológica consistente y sólida de que la periodontitis supone un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular. Los estudios in vitro, en animales y clínicos apoyan la interacción y el mecanismo biológico, pero a día de hoy los ensayos de intervención no son adecuados para sacar conclusiones adicionales. Se necesitan más estudios de intervención mejor diseñados (Tonetti y Van Dike, 2013, Teeuw y cols. 2014).

JUSTIFICACIÓN

Dada la evidencia científica que demuestra la asociación entre las enfermedades periodontales y las enfermedades cardiovasculares y su relación con un mayor riesgo de sufrir o agravar estas últimas, debido al potencial paso de bacterias patógenas desde el periodonto enfermo a la circulación sanguínea (bacteriemias), se ha planteado el siguiente ensayo clínico de 6 meses de duración en pacientes con enfermedad coronaria establecida y periodontitis generalizada estadios 3-4, en que el grupo test recibirá tratamiento periodontal intensivo consistente en dos sesiones de raspado y alisado radicular con anestesia local, mientras que el grupo control recibirá tratamiento periodontal consistente en dos sesiones de tartrectomía y profilaxis.

HIPÓTESIS

El tratamiento periodontal básico es capaz de mejorar la función cardiovascular evaluada a través de la variable subrogada vasodilatación endotelial (VDE) (medida en la arteria braquial), en pacientes con periodontitis y con enfermedad cardiovascular establecida.

OBJETIVOS

Objetivo general

Investigar si el tratamiento periodontal básico modifica la función cardiovascular en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida.

Objetivos específicos

1. Confirmar que el tratamiento periodontal básico (RAR con anestesia) mejora los parámetros clínicos periodontales en comparación con el grupo control, a lo largo de todo el periodo de seguimiento.
2. Comparar el efecto del tratamiento periodontal básico con el del grupo control en cuanto a los niveles de VDE a lo largo de todo el periodo de seguimiento.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio

El estudio diseñado fue un ensayo clínico aleatorizado controlado, paralelo y triple ciego.

Selección de la muestra

Pacientes procedentes del Servicio de Cardiología del Hospital Severo Ochoa de Leganés, que acudían de forma secuencial a la unidad de Rehabilitación Cardíaca por padecer enfermedad cardiovascular establecida. A estos pacientes se les hizo una exploración periodontal completa a cargo de un periodoncista experimentado de la Facultad de Odontología de la UCM en el propio hospital, y se seleccionaron aquellos pacientes con periodontitis crónica moderada/avanzada generalizada de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión/exclusión:

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida: antecedentes de síndrome coronario agudo (ángor inestable o infarto) en los 3 a 12 meses previos, con fracción de eyección ventricular izquierda $\geq 50\%$.
2. Diagnóstico de periodontitis estadios 3-4: profundidades de sondaje superiores a 5mm y pérdida ósea marginal superior al 30% en al menos el 50% de los dientes (Tonetti y cols. 2007).
3. Presencia de al menos 3 dientes por cuadrante.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes que hayan recibido tratamiento periodontal en el último año.
2. Toma de antibióticos en los 3 meses previos al estudio.
3. Fumadores de 10 o más cigarrillos al día.
4. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
5. Diabetes mellitus tipo I, o tipo II con valores de hemoglobina glicosilada >7 .
6. Enfermedades periodontales necrosantes.

7. Infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).
8. Toma crónica de anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs).
9. Alérgicos a azitromicina.

Cálculo del tamaño muestral

En base a los resultados presentados en el estudio de Tonetti y cols. 2007, se pretende encontrar una diferencia del 1% en la VDE entre ambos grupos, con una desviación estándar del 1,67%, con un riesgo alfa del 5% y una potencia del 90%. Esto implica un tamaño muestral de 48 pacientes por grupo, 96 pacientes en total. Para compensar posibles pérdidas así como para compensar el ajuste por factores de confusión en pacientes con enfermedad cardiovascular previa, se seleccionarán 120 pacientes (20% más).

En este estudio solo se presentarán los datos de los pacientes evaluados desde el comienzo del estudio hasta julio de 2018.

Aleatorización

Los sujetos fueron aleatoriamente asignados a los grupos de tratamiento en orden ascendente según un sistema de distribución equilibrada a través de una tabla generada por ordenador de números aleatorios que fue realizada por una persona diferente del operador.

Ocultación de la asignación

El método de ocultación de asignación seleccionado fue mediante sobres opacos, sellados y secuencialmente numerados. Éstos se desvelaron al operador en el momento de comenzar el tratamiento periodontal asignado.

Enmascaramiento

El enmascaramiento a triple ciego fue llevado a cabo por:

- Los examinadores (variables periodontales y cardiovasculares), que fueron personas diferentes a los operadores, de forma que se desconociese el tratamiento que han recibido los pacientes.
- El paciente: el tratamiento se realizó sin revelar si pertenecía al grupo test o control.
- En analista: que aportó la información con los nombres de los grupos ocultos.

Intervención

Los procedimientos se realizaron en las clínicas del Máster de Periodoncia de la Facultad de Odontología de la UCM, por un operador experimentado.

La intervención para el grupo test fue un tratamiento periodontal básico consistente en la realización de dos sesiones de RAR con anestesia local (US + curetas), realizadas en un intervalo de 24 horas. Además se prescribió el empleo de un colutorio de clorhexidina 0,12% (PerioAid® 0,12 tratamiento colutorio, Dentaïd, España) durante dos semanas, comenzando desde el primer día de tratamiento.

Mientras que en el grupo control el tratamiento periodontal consistió en dos sesiones de tartrectomía y profilaxis (T&P) con anestesia según las necesidades del paciente, realizadas en un intervalo de 24 horas. También se prescribió el empleo de un colutorio, pero a base de fluoruro sódico 0,05% y xylitol 1,00% (Fluor-Aid® 0,05% colutorio diario, Dentaïd, España) durante dos semanas, comenzando desde el primer día de tratamiento.

Por su parte el seguimiento para ambos grupos fue el mismo. Los pacientes recibieron terapia periodontal de mantenimiento cada 3 meses una vez estabilizada la situación periodontal inicial.

Como protocolo de seguridad se estableció que aquellos pacientes en los que durante las visitas de seguimiento se observe una progresión de la periodontitis (pérdidas de inserción superiores a 2mm) fueran retirados del estudio, recibirán el tratamiento periodontal oportuno y sus datos serán considerados sólo hasta ese momento.

Recogida de datos

Todas las mediciones, salvo la historia médica inicial, se realizaron antes del tratamiento (basal), a los 7 días (excepto variables periodontales) a los 3 y a los 6 meses después del tratamiento. Siendo la secuencia de visitas las siguientes:

a) En el hospital se llevaron a cabo la visita 1 y las visitas 6 y 7 para medición de variables cardiovasculares.

b) En la facultad se llevaron a cabo las visitas 2, 3, 4, 5, y las visitas 6 y 7 para medición de variables periodontales.

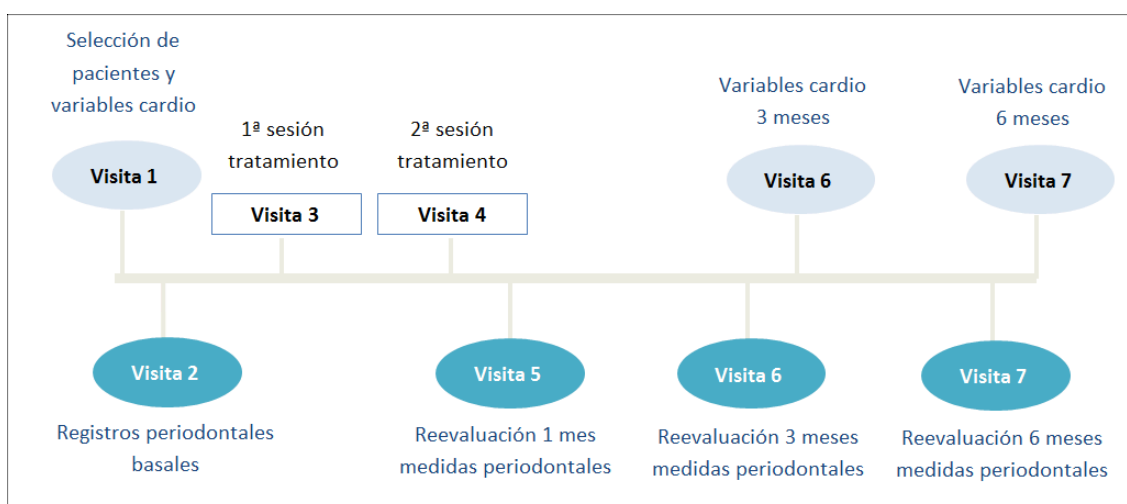


Figura 3: esquema de la secuencia de visitas de los pacientes del estudio

Datos médicos generales

La historia médica completa de los pacientes se obtuvo antes del comienzo del tratamiento. Se recogieron todos los datos relativos a sexo, edad, cHDL, colesterol total, presión arterial sistólica en reposo, tabaquismo, y circunferencia abdominal, sedentarismo, postmenopausia, historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura, factores psicosociales, triglicéridos, resistencia a la insulina. Igualmente, se registró la enfermedad cardiovascular periférica o accidente cerebro vascular agudo, e información relativa a los antecedentes de síndrome coronario agudo, con o sin elevación del ST, o infarto (tratamiento recibido, colocación de stent o bypass y número de vasos con obstrucción $\geq 50\%$).

Datos clínicos periodontales

Todas las variables clínicas periodontales se registraron mediante la sonda periodontal UNC-15 (Hu-Friedy Europa, Rotterdam, Holanda) por un único examinador entrenado y calibrado en seis localizaciones por diente, en todos los dientes excepto en los terceros molares. Las variables clínicas registradas fueron las siguientes:

1. Profundidad de sondaje en milímetros (distancia desde la base de la bolsa periodontal hasta el margen gingival).
2. Recesión en milímetros (distancia desde el margen gingival hasta el límite amelocementario).
3. Índice de placa (presente/ausente).
4. Sangrado al sondaje como presente/ausente 30 segundos después del sondaje.
5. Índice de supuración (presente/ausente).
6. Número de dientes presentes.
7. Movilidad
8. Lesiones de furcación

Mediciones cardiovasculares

Para la determinación de la función vascular dos examinadores entrenados y calibrados, pertenecientes al Servicio de Cardiología (Hospital Severo Ochoa de Leganés), realizaron la medición de la VDE de la arteria braquial mediante ultrasonidos (Vivid E9, GE Healthcare) con una sonda lineal de 7 MHz (Sonda 9L General Electrics Medical Systems) y de forma automática (Brachial Tools, version 3.2.6, Medical ImagingApplications) en respuesta a una presión arterial de 250 mmHg durante 5 minutos ejercida con un esfingomanómetro. La dilatación se cuantificó como el cambio, expresado en porcentaje (%), desde basal al pico del diámetro entre 45 y 60 segundos tras eliminar la presión.

Análisis estadístico

La variable respuesta primaria es la VDE en la arteria braquial (porcentaje de cambio en el diámetro de la arteria braquial tras insuflar flujo). Y como variables respuesta secundarias se consideraron: colesterol, cHDL, triglicéridos, peso, altura, índice de placa, recesión, profundidad de sondaje y sangrado al sondaje.

Se ha comprobado la distribución de la muestra mediante diagramas de caja y la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk. Se ha realizado una comparación mediante el test T-Student para muestras independientes, para variables cuantitativas continuas y prueba de Chi cuadrado para variables categóricas, para comparar ambos grupos en la visita basal, y en la de los 6 meses y para evaluar los cambios entre la visita basal y 6 meses. Se ha empleado el programa estadístico SPSS (v21, IBM), y se ha considerado que los valores de $p < 0,05$ son estadísticamente significativas.

RESULTADOS

Muestra

La selección de pacientes se ha realizado entre febrero 2016 y junio 2018, con la inclusión de 25 pacientes. El grupo test se compone de 11 pacientes, mientras que el grupo control tiene 14 pacientes.

De los 25 pacientes, 5 acudirán a la última cita del estudio próximamente. Por ahora ha habido 4 abandonos de pacientes que no han terminado el tratamiento, bien porque han dejado de acudir a las citas, o porque han recibido tratamiento antibiótico durante el estudio, siendo éste un criterio de exclusión.

Datos médicos

En la tabla 1 se recogen los datos médicos referentes a los factores de riesgo cardiovascular. Para las variables colesterol, cHDL y triglicéridos todavía no contamos con los datos de los últimos pacientes, por eso la muestra es de 18 pacientes en vez de 25. No se observan diferencias estadísticamente significativas y los valores de colesterol, cHDL y triglicéridos están dentro de la normalidad.

Variable	Test			Control			Valor de p	Diferencia media	Intervalo de confianza 95%	
	N	Media	SD	N	Media	SD			Inf	Sup
Colesterol	7	138,00	19,66	11	137,82	45,35	0,992	0,18	-38,58	38,94
cHDL	7	38,86	12,23	11	39,46	12,03	0,920	-0,60	-13,00	11,81
Triglicéridos	7	137,29	64,80	11	90,64	34,74	0,063	46,65	-2,82	96,11
Peso	11	36,46	42,41	14	69,03	40,81	0,064	-32,57	-67,17	2,02
Altura	11	0,94	0,90	14	26,13	63,17	0,160	-25,19	-61,67	11,29

Tabla 1: datos médicos generales variables cuantitativas. SD (Desviación estándar). Inf (Inferior), Sup (Superior).

En la tabla 2 tampoco se encuentran diferencias significativas respecto a las variables cualitativas. Destaca que, de los 25 pacientes, solo 2 son mujeres, solo 3 son fumadores y solo 2 han sido sometidos a un bypass.

Variable		Grupo control		Grupo test		Valor de p
		n	%	n	%	
Sexo	H	13	92,9	10	90,9	0,859
	M	1	7,1	1	9,1	
Tabaco	No	13	92,9	9	81,8	0,399
	Sí	1	7,1	2	18,2	
Enfermedades sistémicas	No	3	21,4	3	27,3	0,734
	Sí	11	78,6	8	72,7	
Sedentarismo	No	9	64,3	6	54,5	0,622
	Sí	5	35,7	5	45,5	
Postmenopausia	No	13	92,9	11	100	0,366
	Sí	1	7,1	0	0	
Hª familiar ECV	No	10	71,4	6	54,5	0,383
	Sí	4	28,6	5	45,5	
Factores psicosociales	No	11	78,6	11	100	0,102
	Sí	3	21,4	0	0	
Bypass	No	13	92,9	10	90,9	0,859
	Sí	1	7,1	1	9,1	
Stent	No	6	42,9	6	54,5	0,561
	Sí	8	57,1	5	45,5	

Tabla 2: datos médicos generales variables cualitativas. H (Hombres), M (Mujeres), ECV (Enfermedad cardiovascular).

Datos periodontales

En la tabla 3 se observan las variables periodontales medidas en cada paciente al inicio, al mes, a los 3 meses y a los 6 meses del estudio. Esto permite medir de forma objetiva como ha respondido el paciente frente al tratamiento.

Los niveles de placa en ambos grupos se ven reducidos a los 6 meses respecto a los niveles iniciales, habiendo una diferencia estadísticamente significativa con el grupo control a los 3 meses (0,38 test vs 0,60 control). La recesión en el grupo test disminuye ligeramente al final del tratamiento, mientras que en el grupo control se produce el efecto contrario (0,77 basal a 0,71 en 6 meses, grupo test vs 1,15 basal a 1,18 en 6 meses, grupo control; $p>0,05$). La profundidad de sondaje presenta una mejoría al final del tratamiento en ambos grupos, presentado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo test y control en todas las visitas. Finalmente, respecto al sangrado al sondaje, se observa una mejoría estadísticamente significativa en el grupo test frente al control en la visita a 1 y 3 meses (0,24 a 1 mes, 0,26 a 3 meses, grupo test vs 0,49 a 1 mes, 0,48 a 3 meses; $p<0,05$)

Variable		Test			Control			Valor de p	Diferencia media	Intervalo de confianza 95%	
		N	Media	SD	N	Media	SD				
										Inf	Sup
IP	Basal	11	0,79	0,24	14	0,85	0,14	0,473	-0,06	-0,21	-0,10
	1 mes	10	0,29	0,10	13	0,51	0,24	0,007	-0,22	-0,38	-0,07
	3 meses	9	0,38	0,22	11	0,60	0,14	0,022	-0,22	-0,41	-0,04
	6 meses	7	0,54	0,23	8	0,54	0,23	0,974	0,003	-0,25	0,26
Rec	Basal	11	0,77	0,56	14	1,15	0,93	0,243	-0,38	-1,04	0,28
	1 mes	10	0,99	0,47	13	0,97	1,33	0,259	-0,37	-1,04	0,30
	3 meses	9	0,38	0,22	11	0,60	0,14	0,316	-0,41	-1,24	0,42
	6 meses	7	0,71	0,35	8	1,18	0,99	0,238	-0,47	-1,32	0,37
PS	Basal	11	3,84	0,42	14	4,31	0,51	0,020	-0,48	-0,87	-0,08
	1 mes	10	2,81	0,36	13	3,65	0,60	0,001	-0,84	-1,29	-0,39
	3 meses	9	2,77	0,41	11	3,70	0,56	0,001	-0,93	-1,41	-0,47
	6 meses	7	2,94	0,31	8	3,66	0,77	0,038	-0,72	-1,40	-0,47
SaS	Basal	11	0,55	0,09	14	0,61	0,22	0,390	-0,06	-0,21	0,08
	1 mes	10	0,24	0,13	13	0,49	0,24	0,003	-0,26	-0,42	-0,10
	3 meses	9	0,26	0,13	11	0,48	0,19	0,010	-0,22	-0,37	-0,06
	6 meses	7	0,32	0,12	8	0,45	0,24	0,220	-0,13	-0,34	0,09

Tabla 3: datos clínicos periodontales. IP (Índice de placa), Rec (Recesión), PS (Profundidad de sondaje), Sas (Sangrado al sondaje); Inf (Inferior), Sup (Superior).

Datos cardiovasculares

En la tabla 4 aparecen reflejados los valores de la VDE antes, durante y después del tratamiento. Los valores basales muestran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, mostrando el grupo test valores menores que el control (12,49 vs 18,41; $p < 0,05$). Los valores en ambos grupos se reducen al final del tratamiento y destaca que en el grupo test, el valor de la VDE aumenta a los 3 meses y que el valor de la VDE a los 6 meses es menor que en basal.

Variable		Test			Control			Valor de p	Diferencia media	Intervalo de confianza 95%	
		N	Media	SD	N	Media	SD			Inf	Sup
VDE (%)	Basal	11	12,49	5,03	14	18,41	7,90	0,042	-5,91	-11,58	-0,24
	3 meses	9	13,54	8,60	10	13,95	8,39	0,918	-0,40	-8,64	7,82
	6 meses	8	11,17	8,83	9	12,01	3,85	0,800	-0,83	-7,73	6,06

Tabla 4: datos clínicos cardiovasculares. VDE (Vasodilatación endotelial); Inf (inferior), Sup (superior).

En la tabla 5 puede observarse la evolución en las mediciones de la función endotelial. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Aunque la reducción en los valores de la VDE está más acentuada en el grupo control a los 3 y 6 meses.

Variable		Test			Control			Valor de p	Diferencia media	Intervalo de confianza 95%	
		N	Media	SD	N	Media	SD			Inf	Sup
VDE	Cambio basal-6 meses	8	-1,86	9,86	9	-9,58	8,67	0,106	7,72	-1,85	17,30
	Cambio basal-3 meses	9	0,62	11,43	10	-5,53	9,70	0,221	6,15	-4,08	16,38
	Cambio 3 meses-6 meses	7	-0,60	5,93	7	-0,43	8,60	0,965	-0,18	-8,78	8,42

Tabla 5: evolución medidas cardiovasculares; Inf (Inferior) Sup (Superior).

DISCUSIÓN

El presente análisis estudió como afecta el tratamiento periodontal a la función endotelial en pacientes con enfermedad cardiovascular.

A la espera de alcanzar una muestra más grande, los resultados de nuestro estudio nos indican que tanto el tratamiento periodontal básico como la tartrectomía y profilaxis no son capaces de mejorar la función endotelial a los 3 y 6 meses, ya que parecen disminuir la vasodilatación arterial. La mayoría de los estudios determinan que el tratamiento periodontal sí que ayuda a reducir el espesor de la íntima-media carotídea y, por tanto, el riesgo de desarrollar enfermedad aterosclerótica (Kapellas y cols. 2014, Toregeani y cols. 2016). Mientras que otros estudios recientes afirman que el tratamiento periodontal no supone una mejora en la VDE a corto plazo (Saffi y cols. 2018).

A pesar de que en este estudio piloto no hemos incluido los datos acerca de la evolución de los mediadores de la inflamación de los pacientes incluidos, los estudios indican que el tratamiento periodontal no quirúrgico mejora los niveles de marcadores de la inflamación y el perfil lipídico de los pacientes (Offenbacher y cols. 2009, Caula y cols. 2014, Hada y cols. 2015). El estudio de Saffi y cols. 2018 sin embargo, afirma que la terapia periodontal tiene un efecto neutro en los niveles de los marcadores de la inflamación en sangre (Saffi y cols. 2018).

El tamaño muestral es un elemento clave a la hora de conseguir unos resultados relevantes. En los estudios publicados, varía de 44 a 169 sujetos. Destaca el estudio de Kapellas y cols. 2014 con 169 pacientes. El tamaño muestral de nuestro estudio se ha realizado en base a los resultados presentados en el estudio de Tonetti y cols. 2007. Para compensar posibles pérdidas así como para compensar el ajuste por factores de confusión en pacientes con enfermedad cardiovascular previa, el tamaño muestral objetivo es de 120 pacientes, pero por el momento solo se ha conseguido reclutar a 25.

En cuanto al tiempo de seguimiento los estudios varían entre 3 meses (Saffi y cols. 2018), 6 meses (Tonetti y cols. 2007, Offenbacher y cols. 2009, Caula y cols. 2014, Hada y cols. 2015,) y 12 meses (Kapellas y cols. 2014, Toregeani y cols. 2016). En nuestro estudio el tiempo de seguimiento es de 6 meses, de

acuerdo con Saffi y cols 2018 sería conveniente aumentar el tiempo de seguimiento a 1 año ya que los cambios inflamatorios sistémicos con el potencial de mejorar el potencial endotelial pueden seguir ocurriendo durante este período (Saffi y cols. 2018).

La variable respuesta utilizada en nuestro estudio es la VDE, al igual que Saffi y cols 2018 y Tonetti y cols 2007. Mientras que en otros estudios se utilizan los niveles de CRP (Offenbacher y cols. 2009 Caúla y cols. 2014 Hada y cols 2015 CRP) y el espesor de la íntima-media carotídea (Kapellas y cols. 2014, Toregeani y cols. 2016). Por lo que se puede observar no se ha llegado a un consenso sobre cual es el mejor método para establecer asociación entre periodontitis y la enfermedad aterosclerótica. De acuerdo al último workshop de periodontitis y enfermedades sistémicas celebrado en 2013 tanto los biomarcadores de accidentes cardiovasculares como la evaluación de la función endotelial pueden proporcionar la información adecuada (Tonetti y Van Dyke. 2013)

En cuanto al diseño del estudio los ensayos clínicos analizados difieren en que en unos, el grupo control son individuos sanos y el grupo test pacientes periodontales (Toregeani y cols. 2016). Mientras que en otros en ambos grupos son pacientes periodontales sometidos a diferentes tratamientos (Tonetti y cols. 2007, Hada y cols. 2015, Saffi y cols. 2018) o un grupo test sometido a tratamiento y un grupo control que se trataría al terminar el período de seguimiento (Caúla y cols. 2014, Kapellas y cols. 2014). A diferencia de los demás, en nuestro estudio todos los pacientes tienen antecedentes cardiovasculares.

Nuestro estudio propone el grupo test reciba un tratamiento periodontal no quirúrgico en dos sesiones consecutivas de RAR tanto con instrumentos manuales como ultrasónicos, además se prescriben enjuagues con clorhexidina durante 10 días, a diferencia del grupo control que únicamente recibe una profilaxis y enjuagues con flúor, además de recibir ambos grupos instrucciones de higiene oral (IHO). Algunos protocolos son similares al realizado en nuestro estudio piloto, como el caso de Saffi y cols. 2018, donde al grupo test se le aplica 1 sesión de control de placa supragingival más IHO seguido de hasta 4 sesiones de RAR por cuadrante durante un periodo máximo de 14 días; y al grupo control

una sesión de control de placa supragingival más IHO. Tonetti et al. 2007 realizó en el grupo experimental un tratamiento intensivo de RAR a boca completa aplicando microesferas de minociclina de forma tópica en las bolsas periodontales. En el estudio de Hada y cols. 2015 el grupo test recibió RAR y el control tratamiento no periodontal, pero no se especificaron los protocolos.

Podrían agruparse los estudios de Kapellas y cols. 2014 y Caúla y cols. 2014 en cuanto al tratamiento, ya que el protocolo en estos ensayos clínicos es tratamiento periodontal (RAR) en el grupo test y en el grupo control no se aplicaría ninguna terapia, solamente IHO hasta que haya pasado el período de seguimiento.

La principal limitación del estudio es el problema ético que surge a raíz de que no puede dejarse sin tratamiento periodontal al grupo control durante 6 meses. Esta situación obligar a tratar tanto al grupo test como al grupo control, con lo que la información que obtengamos acerca del efecto del tratamiento va a ser limitada y no reflejará completamente la realidad.

Además, otra limitación importante es que, dada la alta exigencia de los criterios de elegibilidad, la inclusión de pacientes en el estudio se dilata mucho en el tiempo, haciendo difícil alcanzar el tamaño muestral pretendido al inicio del estudio. El estudio comenzó en febrero del año 2016 y hasta junio de 2018 solo han conseguido reclutarse 25 pacientes, por tanto, los resultados obtenidos hasta ahora no son significativos.

La inclusión de pacientes fumadores (por debajo de 10 cigarros diarios) en el presente estudio puede dar lugar a sesgos, ya que es un factor de riesgo reconocido para el desarrollo tanto de la enfermedad cardiovascular como para la periodontitis. Contrariamente, excluir a estos individuos llevaría a una importante pérdida de extrapolación de los hallazgos, reduciendo la relevancia clínica del estudio. Para tener en cuenta la posible confusión de la inclusión de dichos pacientes, la aleatorización dio como resultado una distribución similar de fumadores en los grupos test y control, por lo tanto, si existe, el efecto de estos factores en los resultados se distribuyó por igual entre los dos grupos.

Por otra parte, las fortalezas del estudio residen en el rigor metodológico con el que ha sido diseñado. La exigencia de los criterios de elegibilidad permite extrapolar los resultados a la población diana.

CONCLUSIONES

En pacientes con enfermedad cardiovascular establecida y periodontitis crónica moderada-severa, no existen diferencias estadísticamente significativas en el grado de vasodilatación endotelial al comparar el tratamiento periodontal básico intensivo (RAR junto con el uso coadyuvante de clorhexidina) con la realización de una profilaxis supragingival, aunque parece haber indicios de que se reduce la vasodilatación endotelial ($p > 0,05$).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AAP. Informational Paper: The Pathogenesis of Periodontal Diseases. J.Periodontol. 1999; 70(4): 457-70.
- Aimetti M. Nonsurgical periodontal treatment. Int J Esthet Dent. 2014; 9(2): 251-267.
- AlJehani YA. Risk Factors of Periodontal Disease: Review of the Literature. Int J Dent. 2014: 1-9
- Almerich-Silla J, Alminana-Pastor P, Boronat-Catala M, Bellot-Arcis C, Montiel-Company J. Socioeconomic factors and severity of periodontal disease in adults (35-44 years). A cross sectional study. J Clin Exp Dent. 2017; 9(8): e988-e994
- Beck JD, Elter JR, Heiss G, Couper D, Mauriello SM, Offenbacher S. Relationship of Periodontal Disease to Carotid Artery Intima-Media Wall Thickness: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001; 21(11): 1816-22.
- Behle JH, Sedaghatfar MH, Demmer RT, Wolf DL, Celenti R, Kebschull M, Belusko P, Herrera-Abreu M, Lalla E. Heterogeneity of systemic inflammatory responses to periodontal therapy. J Clin Periodontol. 2009; 36(4): 287-94.
- Bouchard P, Boutouyrie P, D'Aiuto F, Deanfield J, Deliargyris E, Fernandez-Aviles F, Hughes F, Madianos P, Renvert S, Sanz M. European workshop in periodontal health and cardiovascular disease consensus document. Eur Heart J. 2010; 12(Suppl B): B13-22.
- Bravo M, Almerich JM, Ausina V, Avilés P, Blanco JM, Canorea E, y cols. Encuesta de Salud Oral en España 2015. RCOE. 2016; 21:8-48.
- Carasol M, Llodra JC, Fernández-Meseguer A, Bravo M, García-Margallo MT, Calvo-Bonacho E, y cols. Periodontal conditions among employed adults in Spain. J Clin Periodontol. 2016; 43(7): 548-56.
- Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, y cols. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. J Clin Periodontol. 2018; 45: S1-8.

- Caúla AL, Lira-Junior R, Tinoco EMB, Fischer RG. The effect of periodontal therapy on cardiovascular risk markers: a 6-month randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2014; 41(9): 875-82.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, y cols. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992; 340(8828): 1111-5.
- Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, y cols. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018; 45: S68-77.
- Chukkapalli SS, Velsko IM, Rivera-Kweh MF, Zheng D, Lucas AR, Kesavalu L. Polymicrobial Oral Infection with Four Periodontal Bacteria Orchestrates a Distinct Inflammatory Response and Atherosclerosis in ApoE null Mice. Amar S, editor. *PLoS One*. 2015; 10(11): e0143291.
- Cobb CM. Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planing. *J Clin Periodontol*. 2002; 29(s2): 22-32.
- D'Aiuto F¹, Parkar M, Nibali L, Suvan J, Lessem J, Tonetti MS. Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial. *Am Heart J*. 2006; 151(5): 977-84.
- Delange N, Lindsay S, Lemus H, Finlayson TL, Kelley ST, Gottlieb RA. Periodontal disease and its connection to systemic biomarkers of cardiovascular disease in young American Indian/Alaskan natives. *J. Periodontol*. 2018; 89(2): 219-27.
- Elkind MSV. Inflammation, Atherosclerosis, and Stroke: *Neurologist*. 2006; 12(3): 140-8.
- Figuero E, Lindahl C, Marín MJ, Renvert S, Herrera D, Ohlsson O, y cols. Quantification of Periodontal Pathogens in Vascular, Blood, and Subgingival Samples From Patients With Peripheral Arterial Disease or Abdominal Aortic Aneurysms. *J. Periodontol*. 2014; 85(9): 1182-93.

- Figuero E, Sánchez-Beltrán M, Cuesta-Frechoso S, Tejerina JM, del Castro JA, Gutiérrez JM, y cols. Detection of Periodontal Bacteria in Atheromatous Plaque by Nested Polymerase Chain Reaction. *J. Periodontol.* 2011; 82(10): 1469-77.
- Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2013; 62(1): 59-94.
- Genco R, Offenbacher S, Beck J. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Am Dent Assoc.* 2002; 133: 14S-22S.
- Hada DS, Garg S, Ramteke GB, Ratre MS. Effect of Non-Surgical Periodontal Treatment on Clinical and Biochemical Risk Markers of Cardiovascular Disease: A Randomized Trial. *J. Periodontol.* 2015; 86(11): 1201-11.
- Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The keystone-pathogen hypothesis. *Nat Rev Microbiol.* 2012; 10(10): 717-25.
- Hamada S, Fujiwara T, Morishima S, Takahashi I, Nakagawa I, Kimura S, y cols. Molecular and Immunological Characterization of the Fimbriae of *Porphyromonas gingivalis*. *Microbiol. Immunol.* 1994; 38(12): 921-30.
- Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of Periodontal Pathogens in Atheromatous Plaques. *J. Periodontol.* 2000; 71(10): 1554-60.
- Holtfreter B, Empen K, Gläser S, Lorbeer R, Völzke H, Ewert R, y cols. Periodontitis Is Associated with Endothelial Dysfunction in a General Population: A Cross-Sectional Study. Rogers LK, editor. *PLoS One.* 2013; 8(12): e84603.
- Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, Freeman M, Helfand M. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2008; 23(12): 2079–2086.
- Kapellas K, Maple-Brown LJ, Jamieson LM, Do LG, O'Dea K, Brown A, y cols. Effect of Periodontal Therapy on Arterial Structure and Function Among Aboriginal Australians: A Randomized, Controlled Trial. *Hypertension.* 2014; 64(4): 702-8.

- Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJL, Marcenes W. Global Burden of Severe Periodontitis in 1990-2010: A Systematic Review and Meta-regression. *J Dent Res.* 2014; 93(11): 1045-53.
- Kim H-J, Cha GS, Kim H-J, Kwon E-Y, Lee J-Y, Choi J, y cols. *Porphyromonas gingivalis* accelerates atherosclerosis through oxidation of high-density lipoprotein. *J Periodontal Implant Sci.* 2018; 48(1): 60.
- Koppolu P, Durvasula S, Palaparthi R, Rao M, Sagar V, Reddy SK, y cols. Estimate of CRP and TNF-alpha level before and after periodontal therapy in cardiovascular disease patients. *Pan Afr Med J.* 2013
- Kudo, Kudo C, Shin WS, Sasaki N, Harai K, Kato K, y cols. Effects of periodontal treatment on carotid intima-media thickness in patients with lifestyle-related diseases: Japanese prospective multicentre observational study. *Odontology.* 2018; 106(3): 316-27.
- Lang NP, Tan WC, Krähenmann MA, Zwahlen M. A systematic review of the effects of full-mouth debridement with and without antiseptics in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2008; 35(8 suppl) :8-21.
- Leng, W. D., Zeng, X. T., Kwong, J. S. & Hua, X. P. 2015. Periodontal disease and risk of coronary heart disease: An updated meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol*, 15; 201, 469-72.
- Marsh PD, Moter A, Devine DA. Dental plaque biofilms: communities, conflict and control: Plaque biofilms and communities. *Periodontol 2000.* 2011; 55(1): 16-35.
- Mercanoglu F, Oflaz H, Öz O, Gökbuget AY, Gençellac H, Sezer M, y cols. Endothelial Dysfunction in Patients With Chronic Periodontitis and Its Improvement After Initial Periodontal Therapy. *J Periodontol.* 2004; 75(12): 1694-700.
- Mustapha IZ, Debrey S, Oladubu M, Ugarte R. Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.* 2007; 78(12): 2289–2302.
- Norgren, L., Hiatt, W. R., Dormandy, J. A., Nehler, M. R., Harris, K. A., Fowkes, F. G. & Rutherford, R. B. 2007. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. *Int Angiol*, 26(2): 81-157.

- Offenbacher S, W. R., Champagne C. 1996. Oral biofilms in health and disease, Cardiff.
- Offenbacher S, Beck JD, Moss K, Mendoza L, Paquette DW, Barrow DA, et al. Results From the Periodontitis and Vascular Events (PAVE) Study: A Pilot Multicentered, Randomized, Controlled Trial to Study Effects of Periodontal Therapy in a Secondary Prevention Model of Cardiovascular Disease. *J Periodontol*. 2009; 80(2): 190-201.
- Padilla C, Lobos O, Hubert E, Gonzalez C, Matus S, Pereira M, y cols. Periodontal pathogens in atheromatous plaques isolated from patients with chronic periodontitis. *J Periodontal Res*. 2006; 41(4): 350-3.
- Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, y cols. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions: Classification and case definitions for periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2018; 45: S162-70.
- Pearson TA, Palaniappan LP, Artinian NT, Carnethon MR, Criqui MH, Daniels SR, y cols. American Heart Association Guide for Improving Cardiovascular Health at the Community Level, 2013 Update: A Scientific Statement for Public Health Practitioners, Healthcare Providers, and Health Policy Makers. *Circulation*. 2013; 127(16): 1730-53.
- Pinho MM, Faria-Almeida R, Azevedo E, Conceição Manso M, Martins L. Periodontitis and atherosclerosis: an observational study. *J Periodontal Res*. 2013; 48(4): 452-7.
- Quirynen M, Bollen CML, Vandekerckhove BNA, Dekeyser C, Papaioannou W, Eyssen H. Full- vs. Partial-mouth Disinfection in the Treatment of Periodontal Infections: Short-term Clinical and Microbiological Observations. *J Dent Res*. 1995; 74(8): 1459-67.
- Reyes, L., Kozarov, E., Herrera, D., Roldan, S. & Progulske-Fox, A.. Periodontal bacterial invasion and infection: Contribution to cardiovascular disease. *J Clin Periodontol*. 2013; (Suppl 14): 30–50.
- Russell R. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. *N Engl J Med*. 1999; 14; 340(2): 115-26.

- Saffi MAL, Rabelo-Silva ER, Polanczyk CA, Furtado MV, Montenegro MM, Ribeiro IWJ, y cols. Periodontal therapy and endothelial function in coronary artery disease: a randomized controlled trial. *Oral Dis.* 2018
- Sanz I, Alonso B, Carasol M, Herrera D, Sanz M. Nonsurgical Treatment of Periodontitis. *J Evid Based Dent Pract.* 2012; 12(3): 76-86.
- Sanz M, Teughels W, on behalf of group A of the European Workshop on Periodontology. Innovations in non-surgical periodontal therapy: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol.* 2008; 35(8 suppl): 3-7.
- Sanz M, Beighton D, Curtis MA, Cury JA, Dige I, Dommisch H, et al. Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the Joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2017; 44(18 suppl): S5-11.
- Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations Between Periodontal Disease and Risk for Atherosclerosis, Cardiovascular Disease, and Stroke. A Systematic Review. *Ann Periodontol.* 2003; 8(1): 38-53.
- Schenkein, H. A. & Loos, B. G. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol.* 2013; 40 (Suppl 14), 51–69.
- Slocum, C., Kramer, C. & Genco, C. A. Immune dysregulation mediated by the oral microbiome: potential link to chronic inflammation and atherosclerosis. *J Intern Med.* 2016; 280(1): 114-28.
- Taubman MA, Kawai T, Han X. The new concept of periodontal disease pathogenesis requires new and novel therapeutic strategies. *J Clin Periodontol.* 2007; 34(5): 367-9.
- Teeuw WJ, Slot DE, Susanto H, Gerdes VE, Abbas F, D'Aiuto F, Kastelein JJ, Loos BG. Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2014 Jan; 41(1): 70-9.
- Tonetti MS. Treatment of Periodontitis and Endothelial Function. *N Engl J Med.* 2007; 356(9): 911-20.

- Tonetti MS, Van Dyke TE, on behalf of working group 1 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. J Periodontol. 2013; 84(4-s): S24-9.
- Toregeani, J. F., Nassar, C. A., Nassar, P. O., Toregeani, K. M., Gonzatto, G. K., Vendrame, R., Castilhos, J. S., Rotta, L. S., Reinheimer, A. C., Longoni, A. & Barcella, M. W. Evaluation of periodontitis treatment effects on carotid intima-media thickness and expression of laboratory markers related to atherosclerosis. Gen Dent, 2016, 64(1): 55-62.
- Velsko IM, Chukkapalli SS, Rivera MF, Lee J-Y, Chen H, Zheng D, y cols. Active Invasion of Oral and Aortic Tissues by *Porphyromonas gingivalis* in Mice Causally Links Periodontitis and Atherosclerosis. PLoS One. 2014; 9(5): e97811.
- Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. Nat Med. 2011; 17(11): 1410-22.
- Yu H, Qi LT, Liu LS, Wang XY, Zhang Y, Huo Y, y cols. Association of Carotid Intima–media Thickness and Atherosclerotic Plaque with Periodontal Status. J Dent Res. 2014; 93(8): 744-51.
- Zambón J, Demuth DR. The Microbiology of Early-Onset Periodontitis: Association of Highly Toxic *Actinobacillus actinomycetemcomitans* Strains With Localized Juvenile Periodontitis. J Periodontol. 1996; 67(3): 9.
- Zeng X-T, Leng W-D, Lam Y-Y, Yan BP, Wei X-M, Weng H, y cols. Periodontal disease and carotid atherosclerosis: A meta-analysis of 17,330 participants. Int J Cardiol. 2016; 15(203): 1044-51.
- Zhang T, Kurita-Ochiai T, Hashizume T, Du Y, Oguchi S, Yamamoto M. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* accelerates atherosclerosis with an increase in atherogenic factors in spontaneously hyperlipidemic mice. FEMS Immunol Med Microbiol. 2010; 59(2): 143-51.